

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Szkizofrén betegek kognitív képességeinek vizsgálata akut
és klinikailag stabil állapotban**

Balogh Nóra

Témavezető: Dr. Berecz Roland



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

DEBRECEN, 2018

Szkizofrén betegek kognitív képességeinek vizsgálata akut és klinikailag stabil állapotban

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Klinikai Orvostudományok tudományágban

Írta: Balogh Nóra okleveles pszichológus

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája keretében

Témavezető: Dr. Berecz Roland

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora

tagok: Dr. Diószeghy Péter, PhD

Dr. Molnár Judit, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem, ÁOK, Anatómiai, Szövet-és Fejlődéstani Intézet, 2018. december 10., 11 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Molnár Péter, PhD

Dr. Herold Róbert , PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Molnár Péter, PhD

Dr. Herold Róbert, PhD

Dr. Tolna Judit, PhD

Dr. Kondé Zoltán, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem - ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, 2019. április 08., 14 óra

Bevezetés

A kogníció, mint pszichológiai fogalom, alapvetően megismerést jelent, mindenféle információ megszerzésének és feldolgozásának a folyamatát. Ezen belül a szociális-és neurokogníció szkizofréniában széles körben vizsgált különböző módszerekkel, illetve vizsgálati elrendezésben. Ezen területek zavara és összefüggésük a szociális funkcionálással jól ismert szkizofréniában. A neurokogníció bizonyos elemi kognitív funkciókat foglal magába, melyek működése az agy különböző területeihez köthető. A szociális kogníció meghatározza, hogyan gondolkodnak az emberek saját magukról, illetve másokról a társas közegben. Magába foglal minden olyan szociális és érzelmi készséget, melyek a sikeres személyközi interakciókhoz elengedhetetlenek. A tudatelmélet (Theory of Mind, ToM), vagy mentalizációs képesség, az érzelmfelismerés és az attribúciós stílus a szociális kogníció három fő eleme, melyek mind sérültek szkizofréniában. A mentalizáció az a képesség, melynek segítségével képesek vagyunk különböző mentális állapotokat tulajdonítani magunknak és másoknak. Ezáltal felismerjük a különböző mentális állapotokat és másoknak szándékot, vágyat, érzelmeket és vélekedést tulajdonítunk. A téves hiedelmek, szándékok, utalások, irónia, „elszólások” és metaforák felismerését teszi lehetővé.

A szkizofréniát gyakran az agy betegségének tekintik és a csökkent kognitív funkcionálás lényegi tünete a betegségnek. Számos kutatás kimutatta, hogy szkizofrén betegek jelentős kognitív károsodással jellemezhetőek, leginkább a figyelem, vizuális memória, munkamemória és az egzekutív funkciók területén. Kognitív teljesítményük következetes módon gyengébb az egészséges kontrollszemélyekéhez képest bizonyos neurokognitív funkciókat mérő teszteken. Jó néhány mentalizációval kapcsolatos vizsgálat kimutatta, hogy szkizofrén betegek csökkent mentalizációs képességgel bírnak

egészséges kontrollokhöz, vagy más pszichiátriai betegekhez képest. Az értekezés a szkizofrén betegek kognitív képességein belül szociális-és neurokognitív képességeikkel foglalkozik részletesebben.

A szkizofrénia hosszútávú lefutását különböző epizódok jellemzik, különböző ideig tartó relapszusok és remissziós fázisok követik egymást. Relapszusban a betegek jellegzetes pszichotikus tüneteket produkálnak, míg remisszióban enyhébb, és leginkább negatív tüneteket mutatnak. Sajnos a remissziók csupán bizonyos ideig tartó epizódok a szkizofrénia lefutásában. Mindazonáltal a remisszió sem jelenti azt, hogy a betegek teljesen jól vannak, mivel megmaradt enyhébb tüneteik negatívan befolyásolják funkcionálásukat.

A szakirodalomban ellentmondásosak az eredmények szkizofrének kognitív működéseit tekintve. Számos vizsgálatban remisszióban lévő betegek egzekutív működései javultak a relapszusban lévőkéhez képest. Más vizsgálat csupán gyenge korrelációt talált a tünetek javulása és a kognitív diszfunkciókbeli változás között. Ezen vizsgálatok azonban mind keresztmetszeti elrendezésűek voltak. Számos hosszmetzeti vizsgálat arra a következtetésre jutott, hogy szkizofrén betegek neurokognitív teljesítménye jellemzően stabil, a klinikai állapottól független, ezzel a zavar vonásszerű természetére utalva. Továbbá, szkizoaffektív zavarral diagnosztizált betegeknél neurokognitív teljesítményüket tekintve korábban nem találtak szignifikáns eltérést relapszusban és remisszióban, ami szintén vonásszerű jellegre utal.

Néhány korábbi vizsgálat nem talált mentalizációs hiányosságot remisszióban lévő betegeknél. Másrészt többen beszámoltak arról, hogy a mentalizáció zavara remisszióban is jelen van. A mentalizációs zavarok vonásszerű összetevőit támasztják alá azon vizsgálatok, melyek azt találták, hogy a

szkizofrének egészséges testvérei és elsőfokú rokonai rosszabbul teljesítettek a mentalizációs teszteken, mint a nem-rokon kontrollszemélyek, a betegeknél azonban jobb teljesítményt mutattak.

Azonban csak néhány kutatás vizsgálta a mentalizációt longitudinálisan. Egy mostani vizsgálat szerint a mentalizációs deficitok időben viszonylag stabilak, de nem teljesen függetlenek a tünetek változásától: a mentalizációs zavarok jelen vannak az akut, de a viszonylag stabilabb periódusokban is. A betegség vonásszerű volta szintén bizonyított. Ezek a longitudinális vizsgálatok hosszabb ideig (6-12 hónap) mérték a mentalizációs képességet, azonban a betegek minden mérés alkalmával viszonylag stabil állapotban voltak.

Számos kutatás szerint az érzelemlismerés zavara szintén a betegség lényeges eleme szkizofréniában. A szkizofrén betegeket az érzelemlismerés zavara jellemzi egészséges kontrollokhoz képest. Korábbi vizsgálatok szerint remisszióban lévő betegek jobban teljesítenek relapszusban lévőknél, míg mások az érzelemlismerés időbeli stabilitását találták szkizofréniában. Egy másik vizsgálatban szkizofrének egészséges testvérei jobban teljesítettek a betegeknél, de rosszabbul, mint az egészséges kontrollszemélyek az érzelmek azonosítását, illetve megkülönböztetését mérő teszteken, ami az érzelemlismerési zavarok vonásszerűségének elképzelését támasztja alá.

Célkitűzések

A kogníció tág irodalma külön funkciókként tekint a szociális-és neurokognícióra, kérdéses azonban, hogy működésüket tekintve mennyire válnak el egymástól. Ennek kapcsán, illetve a szakirodalomban megjelent ellentmondásos eredmények a kognitív képességek vonás-, illetve állapotfüggő voltát illetően megfogalmazódott a kérdés, hogy a fentebb említett hiányosságok szkizofréniában vonásszerűek (mindig is jelen voltak életük során), vagy állapotszerűek (a relapszus hatására jelennek meg, illetve a betegek aktuális állapotától függ meglétük, súlyosságuk), továbbá van-e eltérés a két terület között ebből a szempontból.

A szakirodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy a tünetsúlyosság változása eltérő hatással van a vizsgált területekre, vagyis a neurokognitív működést kevésbé befolyásolja, a szociális kognícióra azonban mindenképpen hatással van. Hipotézisünk, hogy a szociális kogníció, mint magasan szervezett, összetett kognitív funkció változása szorosabban kapcsolódik a klinikai tünetek változásához (jellemzően állapotfüggő), mint az elemibb neurokognitív funkciók (jellemzően inkább vonásfüggő). Kérdéses, hogy a szociális kogníción belül a mentalizáció, vagy az érzelemfelismerés érzékenyebb az állapotban bekövetkező változásra. A mentalizáció, mint komplexebb funkció várhatóan jelentősebb mértékben fluktuál az állapottal. Emellett vonásszerű komponensek meglétét feltételezünk a vizsgált funkciók mindegyikénél, ami a szkizofrénia krónikus voltából következethető.

A fentiek alapján az alábbi célokat fogalmaztuk meg:

Szkizofrén betegek mentalizációs és érzelemfelismerő képességeinek felmérése RMET és FEEST teszttel akut, majd klinikailag stabil állapotban, a tesztek és a klinikai állapot változása közötti korreláció felfedése.

Szkizofrén betegek neurokognitív képességeinek felmérése CANTAB teszttel akut, majd klinikailag stabil állapotban, a neurokognitív funkció összefüggéseinek vizsgálata a klinikai tünetek változásával.

A szociális kogníció és neurokognitív képességek közötti összefüggés vizsgálata, továbbá a tünete súlyosság változásának hatása ezen funkciókra.

A vonás-, és állapotfüggő jelleg meghatározása a szociális és neurokognitív funkciókban az alkalmazott tesztekkel.

Módszerek

A DSM-IV kritériumainak megfelelő szkizofrén betegek vettek részt a vizsgálatunkban. A betegeket a DE OEC Pszichiátriai Tanszékének bennfekvő osztályairól toboroztuk, akik végig bent is tartózkodtak a tesztelés-újratesztelés időszakában. A kizáró kritériumok az alábbiak voltak: az életút során felmerülő bármilyen súlyos szomatikus betegség, szer-, vagy alkoholfüggőség, major depresszió és szkizoaffektív zavar. A kutatástól független klinikusok állapították meg a diagnózisokat diagnosztikus interjúk alapján. Az interjúk tartalmazták a DSM-IV I-es tengely zavarok Strukturált Klinikai Interjújának két változatát – a Klinikai verzió (SCID-CV) és a Kutatás Verzió (SCID-RV). A korban illesztett kontrollszemélyek egészséges emberek voltak korábbi pszichiátriai betegség történet vagy pszichotikus hozzátartozó nélkül. Egyik kontrollszemélynél sem fordult elő élete során szerhasználat (alkohol, THC, hallucinogének, kokain, ópiátok, inhalálók, metamfetaminok vagy más stimulálók), melyek lehetségesen befolyásolnák a teljesítményüket. Továbbá egyik kontrollszemély sem szedett antipszichotikumot vagy más pszichotróp gyógyszert, mint a benzodiazepinek, antidepresszánsok vagy hangulatstabilizálók. Minden résztvevő írásos beleegyezési nyilatkozatot tett, teljes körű tájékoztatást kaptak a kutatás

céljáról, illetve a vizsgálat részleteiről. A vizsgálat az Orvos Világszövetség (WMA) Helsinki Egyezményének – az embereken végzett kutatások etikai alapelveit összefoglaló kódex – megfelelően készült a DE OEC Tudományos Bizottság Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága engedélyével. A mentalizációs képesség mérésére szolgáló Szem-teszt, avagy RMET (Reading the Mind in the Eyes Test) és az érzelemfelismerő készséget mérő Ekman 60 Arc Teszt (az Ekman 60 Faces Test számítógépes változata a FEEST), illetve a neurokogníciót mérő CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) került bemutatásra a betegek és egészséges kontrollszemélyek részére.

A tünetek súlyosságának mérésére a PANSS (Pozitív és Negatív Tünet együttes Skálát) egy erre kiképzett pszichológus alkalmazta, aki az összes páciens állapotát felmérte.

A betegeket kétszer vizsgáltuk – először akut fázisban (mihelyst képesek voltak együttműködni, átlagosan a felvételt követő 4 napon belül. Másodszorra klinikailag stabil állapotban (amikor kezelőorvosa döntése alapján a beteg elbocsáthatóvá vált a fekvőbeteg ellátásból). A kontrollszemélyeket csupán egyszer teszteltük, mivel feltételeztük, hogy a tesztek természetéből adódóan – az adott válaszok helyességéről nem kaptak visszajelzést - teljesítményük időben állandó.

Továbbá a jelen vizsgálatban negatív és pozitív tüneti remisszióban (PSR és NSR) lévő betegek alcsoportjait is elkülönítettük a Remisszió Szkizofréniában nevezetű Munkacsoport (RSWG) által publikált kritériumoknak megfelelően. A betegek az alábbi alcsoportokat alkották PANSS értékeik alapján: (1) Pozitív tüneti remisszió (PSR) 3, vagy annál kevesebb pontszám a következő tételeken: P1, P2, P3, G5 és G9. (2) Negatív tüneti remisszió (NSR) 3, vagy

annál kevesebb pontszám az N1, N4 és N6 tételeken. A betegek NSR alcsoportja az érzelemfelismerés és a mentalizációs képesség szempontjából szintén összevetésre került az egészséges kontrollszemélyek teljesítményével a második mérés alkalmával.

Eredmények

Szociális kogníció (RMET, FEEST):

A két vizsgálat között a pszichotikus tünetek súlyossága szignifikáns javulást mutatott. A második mérés alkalmával 22 vizsgált személy tett eleget a PSR kritériumának és 15 az NSR-nek. Egészséges kontrollszemélyek felülmúlták a betegeket a kiindulási helyzetben. A betegek javulást mutattak a második mérés alkalmával a mentalizációt tekintve. A klinikailag stabil állapotban lévő szkizofrén betegek továbbra is rosszabbul teljesítettek a kontrollokhoz képest. Az NSR kritériumait teljesítő betegek alcsoportjának teljesítménye nem különbözött szignifikánsan az egészséges kontrollszemélyekétől a második tesztelés során. Az eredményeink alapján elmondható, hogy a mentalizációs képesség vonás-, illetve állapotfüggő összetevőkkel egyaránt rendelkezik. Erős és állandó negatív korreláció volt a negatív tünetek súlyossága és az RMET összpontszáma között mindkét tesztelés során. A PANSS összpontszám és az általános tünetek értéke csak a második mérés során korrelált szignifikánsan az RMET összpontszámmal. Nem volt korreláció a pozitív tünetek értéke, az antipszichotikus gyógyszerelési dózis, a benzodiazepin dózis vagy az RMET között egyik mérés alkalmával sem. A betegek jelentős javulást mutattak az érzelemfelismerést tekintve a második mérés alkalmával. A szkizofrén személyek továbbra is rosszabbul teljesítettek a kontrollszemélyekhez képest a klinikailag stabil állapotban. Egészséges kontrollszemélyek felülmúlták az NSR kritériumait teljesítő páciensek

alcsoportját még a második mérés alkalmával is. Szignifikáns kapcsolat volt a negatív tünetek súlyossága és az érzelemfelismerés összpontszáma között mindkét mérés alkalmával. Az érzelemfelismerés nem korrelált az antipszichotikus gyógyszerelés dóziséval, a benzodiazepin dózissal, a PANSS összpontszámmal vagy az általános tünetek értékeivel. Eredményeink alapján elmondható, hogy az érzelemfelismerő képesség vonás-, illetve állapotfüggő összetevőkkel egyaránt rendelkezik. A FEEST által indikált érzelemfelismerés és az RMET által jelzett mentalizáció nagyon erős pozitív korrelációt mutatott mindkét mérés alkalmával a betegcsoportban, ami megerősíti azon nézetet, miszerint a mentalizáció és az érzelemfelismerés egyaránt a szociális kogníció része és különböző folyamatokon keresztül befolyásolják egymás működését.

Neurokogníció (CANTAB):

A betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a használt CANTAB teszteken (SRM, PAL, SWM, SOC, RVP) az egészséges kontrollokhoz képest mindkét állapotban (relapszusban és klinikailag stabil állapotban). A PANSS pozitív tüneteken elért összpontszám korrelált a betegek SWM alteszten mutatott teljesítményével akut fázisban. A negatív tünetek szignifikánsan korreláltak a PAL és SRM tesztekkel mindkét állapotban. A PANSS általános tünetei szintén korreláltak a PAL teszttel relapszusban és klinikailag stabil állapotban egyaránt. Klinikailag stabil állapotban a PANSS pozitív tünetei nem korreláltak egyik alteszt eredményével sem. Eredményeink arra utalnak, hogy a neurokognitív diszfunkciók a betegség minden fázisában fennállnak és így a zavar egyik lényegi tünete.

A szociális kogníció és a neurokogníció bizonyos területei közötti összefüggések

Korábbi irodalmi adatokkal összehangban, miszerint a szociális-és neurokogníció egymással összefüggő területek, korrelációt találtunk a PAL és a mentalizációt, illetve az érzelemfelismerést mérő tesztek eredményei között a betegség akut fázisában, míg az SRM klinikailag stabil állapotban korrelált az érzelemfelismeréssel. A PAL és az érzelemfelismerés továbbra is korrelált klinikailag stabil állapotban.

Összefoglalás

A disszertáció jelentősége abban rejlik, hogy szkizofrén betegeknél hosszmetzeti elrendezésben mértük a szociális-, és neurokogníciót akut és klinikailag stabil állapotban. Eredményeink alapján szkizofréniában a szociális-, és neurokogníció diszfunkcionális működése nyilvánvaló, ami megegyezik a korábbi irodalmi adatokkal. Az is elmondható, hogy a szociális kogníció két komponensét az alkalmazott tesztekkel vizsgálva azt találtuk, hogy ezen funkciók jellemzően állapotfüggőek, míg az alapvetőbb neurokognitív funkciókat mérve azok vonásfüggő jellegét támasztottuk alá. Ez megerősíti azon feltevésünket, hogy a szociális kogníció, mint magasan szervezett, komplexebb kognitív funkció változása szorosabban kapcsolódik a klinikai tünetek változásához, mint az alapvetőbb neurokognitív funkciók. Továbbá a szociális kogníción belül a mentalizáció szorosabban követi a klinikai kép változását az érzelemfelismeréshez képest, ami a mentalizáció magasabb rendű működésére utal. Eredményeink arra is rámutattak, hogy a szociális kogníció vonásszerű összetevőkkel is bír, mivel szkizofrén betegek mentalizációs és az érzelemfelismerési képességei még klinikailag stabil állapotban is gyengébbek egészséges kontrollszemélyekéhez képest.

A neurokognitív zavar a szkizofrénia minden fázisában tetten érhető, ezen deficittek állandóságára utalva, bár enyhe kognitív fejlődés lehetséges bizonyos területeken. Továbbá korábbi adatokkal egybehangzóan összefüggést találtunk a neurokogníció és a szociális kogníció között, ami alátámasztja azt az elképzelést, hogy a két terület egymástól nem független.

Mivel a CANTAB PAL altesztje számos kiemelkedő korrelációt mutatott egyrészt a PANSS által mért negatív tünetekkel, másrészt a szociális kogníció mérésére alkalmazott tesztekkel, feltételezhető, hogy a PAL a legszenzitívebb feladat a globális funkcionálást tekintve. Akár korai szűrőműszerként is alkalmazható a korai diszfunkciók kimutatására. Eredményeink további jelentős következtetése, hogy a szociális kogníció javulhat szkizofréniaiban, ami miatt fontos célpontja lehet jövőbeni rehabilitációs programoknak.



Nyilvántartási szám: DEENK/315/2018.PL

Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Balogh Nóra

Neptun kód: GIB818

Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Balogh, N.**, Égerházi, A., Berecz, R.: Neurocognitive changes in patients with schizophrenia during relapse and early remission.
Eur. J. Psychiat. 29 (3), 199-209, 2015.
IF: 0.711
2. **Balogh, N.**, Égerházi, A., Berecz, R., Csukly, G.: Investigating the state-like and trait-like characters of social cognition in schizophrenia: A short term follow-up study.
Schizophr. Res. 159, 499-505, 2014.
IF: 3.923

További közlemények

3. Inczédy-Farkas, G., Benkovits, J., **Balogh, N.**, Álmos, P., Scholtz, B., Zahuczky, G., Török, Z., Nagy, K., Réthelyi, J., Makkos, Z., Kassai-Farkas, Á., Égerházi, A., Tűzkő, J., Janka, Z., Bitter, I., Németh, G., Nagy, L., Molnár, M. J.: Magyar szkizofréniabiológia és a személyre szabott orvoslás szolgáltatásban.
Orv. Hetil. 151 (35), 1403-1408, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28943>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 4,634

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,634

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.09.24.

